

l'importance de la plaque du plancher dans le guidage des axones. Après culture sur un gel de collagène de morceaux de moelle épinière d'embryon de rat à proximité de morceaux de plaque du plancher, on a remarqué que les axones de la moelle croissent en direction de ces fragments. L'absence de contact entre moelle et plaque du plancher prouvait l'existence de molécules de signalisation diffusibles.

La purification biochimique de la molécule impliquée prit plus de cinq années à l'équipe de Marc Tessier-Lavigne de l'Université de Stanford. Cette protéine sécrétée par les cellules de la plaque du plancher a été appelée nétrine 1 en référence au mot sanskrit *netrin* qui signifie «celui qui guide». Ce mécanisme de «guidage chimique» à longue distance a été nommé chimioattraction. Depuis, on a montré que, pour agir, la nétrine 1 se fixe sur le récepteur DCC, localisé à la surface des cônes de croissance des axones commissuraux de la moelle épinière, et qu'elle oriente la croissance de nom-

breuses catégories d'axones (autres que les axones commissuraux). La plupart des espèces animales, du nématode à l'homme, en passant par la mouche du vinaigre, possèdent des cellules spécialisées au niveau de la ligne médiane du cerveau qui jouent un rôle équivalent à la plaque du plancher. Dans tous les cas, ces cellules produisent de la nétrine 1. Ainsi, le mécanisme de chimioattraction et la molécule de signalisation associée ont été remarquablement conservés au cours de l'évolution.

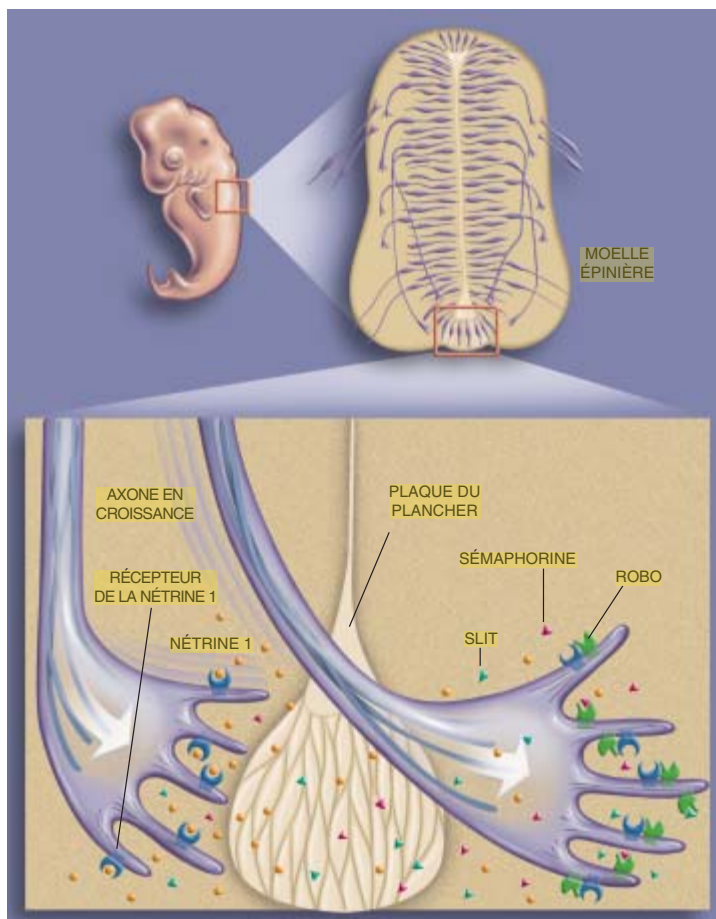
Peu de temps après la découverte de la nétrine 1, on a montré que certaines protéines diffusibles provoquent une réaction inverse : elles contraignent les cônes de croissance à s'éloigner des cellules qui les produisent (voir la figure 6). Un cône de croissance sur lequel on applique l'une de ces molécules se rétracte quasi immédiatement, puis est paralysé pendant plusieurs dizaines de minutes. Les deux principales familles de ces molécules dites chimiorépulsives sont les sémaphorines et les slits. Là encore, ces molécules sont présentes dans toutes les espèces animales.

La reconnaissance du neurone cible

Toutefois, la plaque du plancher ne constitue pas la destination finale des axones : elle n'est qu'une étape sur le trajet des axones jusqu'à leurs neurones cibles. Pourquoi les axones continuent-ils leur chemin la plaque du plancher passée ? Attirés par les cellules de la plaque, ils devraient rester confinés à proximité. On a montré qu'une fois la plaque du plancher traversée, les axones commissuraux de la moelle épinière ne sont plus attirés par la nétrine 1, mais qu'ils deviennent sensibles à l'action répulsive des slits et des sémaphorines, également sécrétées par la plaque du plancher. Ce changement de comportement aurait deux causes possibles : en présence de la protéine slit le récepteur de slit sur le cône – une molécule nommée Robo – se fixe dans la membrane sur le récepteur de la nétrine 1, DCC, de sorte que la nétrine 1 ne peut plus agir, et que les axones commissuraux deviennent insensibles à la nétrine 1. En outre, chez la drosophile, la protéine appelée commissureless, fabriquée par le neurone commissural lui-même, empêche la protéine Robo d'être transportée jusqu'à la membrane du cône de croissance tant que ce dernier n'est pas arrivé à la plaque du plancher. La plaque atteinte, la protéine commissureless n'est plus synthétisée et la protéine Robo apparaît à l'extrémité de l'axone. L'axone devient insensible à la nétrine 1 et poursuit sa croissance, fuyant la ligne médiane sous l'action des slits et des sémaphorines. Un mécanisme de régulation similaire existe sans doute chez les autres espèces animales.

La chimioattraction et la chimiorépulsion interviennent tout au long du développement du système nerveux. Grâce à ces mécanismes, le cerveau se structure progressivement en régions spécialisées dans telle ou telle tâche : des «cartes», des regroupements particuliers de neurones, commencent à se former (nous y reviendrons). Parvenu dans la région de destination, l'axone doit encore déterminer à quel neurone il doit se connecter. Pour identifier ses partenaires synaptiques cibles, l'axone utilise des mécanismes et des molécules distincts de ceux qui lui permettent de rejoindre son territoire cérébral. Le problème est ardu pour le cône de croissance, qui doit identifier le bon partenaire synaptique parmi des millions d'autres neurones.

C'est l'analyse du système visuel qui a fourni le plus d'informations sur la stratégie utilisée, car c'est celui qui est le



3. CERTAINS DES PREMIERS AXONES d'un organisme (ici un embryon de souris de 11 jours environ) innervent des neurones situés de l'autre côté de la moelle épinière par rapport à leur corps cellulaire. Ils trouvent leur chemin grâce à une protéine, la nétrine, sécrétée par la partie ventrale de la moelle épinière, la plaque du plancher. La nétrine se fixe sur des récepteurs de la membrane des axones et stimule la croissance de l'axone. La plaque du plancher passée, un nouveau récepteur, Robo, apparaît sur la membrane des axones. Robo se lie aux récepteurs de la nétrine, empêchant ainsi l'action de la nétrine, et rend sensible l'axone à d'autres protéines émises par la plaque du plancher, les slits et les sémaphorines qui, contrairement à la nétrine, donnent l'ordre à l'axone de s'éloigner de la plaque du plancher. L'axone continue ensuite jusqu'au prochain «relais».